

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING  
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

### **Best Available Images**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

**BLACK BORDERS**

**TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT**

**BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE**

**VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS**

**UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE  
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*  
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT  
REPORT THE IMAGES TO THE  
PROBLEM IMAGE BOX.**

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A61K 31/505

(45) 공고일자 1991년 04월 06일

(11) 등록번호 특허 1991-0002145

(24) 등록일자

|            |   |           |                |
|------------|---|-----------|----------------|
| (21) 출원번호  | 특 1988-0009761  | (65) 공개번호 | 특 1989-0003379 |
| (22) 출원일자  | 1988년 07월 30일   | (43) 공개일자 | 1989년 04월 14일  |
| (30) 우선권주장 | 089,716 1987년 08월 26일 미국(US)                            |           |                |
| (73) 특허권자  | 화이자 인코포레이티드 윌리엄 데이비스 현<br>미합중국 뉴욕주 뉴욕시 이스트 42번 스트리트 235 |           |                |
| (72) 발명자   | 아트쉬 찰현 스원델<br>미합중국 코네티컷주 그로톤 모뉴먼트 스트리트 192              |           |                |
| (74) 대리인   | 장수길, 이세진  |           |                |

심사관 : 김의박 (책)  
자공보 제2248호)

(54) 독사조신을 주성분으로 하는 아테롬성동맥경화용제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

독사조신을 주성분으로 하는 아테롬성동맥경화용제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 포유동물에 있어서 동맥질환의 발달 저지를 위한 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염의 용도에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 상기 포유동물에 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 투여함으로써, 아테롬성동맥경화증을 앓고 있는 포유동물에서의 발달하는 아테롬성동맥경화플라크의 섬유형성 및 지질축적을 억제하고, 아테롬성동맥경화 플라크 병발을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

아테롬성동맥경화증, 즉 동맥계 질병은 미합중국 및 서구 유럽에서 주요 사망 원인으로 인식되고 있다. 아테롬성동맥경화증 및 패색성 심장질환으로 이르는 병리학적 속발은 로스(Ross)와 글롬셋(Glomset)의 New England Journal of Medicine 제295호, 제369-377페이지(1976년)에 상세히 기재되어 있다. 이 속발의 최초단계는 경동맥, 관상동맥 및 뇌동맥 및 대동맥에서의 "지방 선조"(혈소판)의 생성이다. 이에 이어서 "섬유 플라크"의 발달을 일으키는데, 이것은 지질이 축적된 동맥내막의 평활 근육 세포로 되고, 세포외의 지질, 콜라겐, 엘라스틴 및 프로테오글리칸으로 둘러싸여 있다. 세포와 매트릭스는 세포 파괴를 부수러기의 보다 심오한 축적과 보다 많은 세포의 지질을 담당하는 섬유의 캡을 형성한다. 지질은 주로 유리된 콜레스테롤과 에스테르화 콜레스테롤이다. 섬유 플라크가 서서히 생성되고, 이와 때를 맞춰 "악화된 병변"으로 진전되면서 칼슘이 침착되고 골라지는데, 이는 동맥폐색 및 진전된 아테롬성동맥경화증을 특징지우는 벽 혈전증 및 동맥의 근육경련 경향의 원인이 된다.

통계학적이 증거에 의하면, 과지방혈증 및 고혈압은 아테롬성동맥경화증을 일으키는 주요 위험 인자임을 시사하고 있다. 그러므로 아테롬성동맥경화증의 치료는 식이 또는 약물학적 수단에 의해 고혈압 및 과지방 혈증을 조절하려는 시도에 의해 접근된다. 세심한 식이의 엄격한 고수에 의해서만 약물 또는 장폐색 증 수술로 혈장의 지질을 저하시키거나, 또는 식이 또는 약품으로 전신 혈압을 저하시킴으로써 아테롬성동맥경화증의 출현을 및 심도를 저하시키는데 일부 성공을 거두었다. 그러나 이 위험 인자를 억제하기 위한 개개인의 노력에도 불구하고 관상심장 질환은 여전히 우려된다. 이것은 미합중국 내에서 개인마다 어느 정도의 아테롬성동맥경화증을 앓고 있음을 예견하고 있다. 이 사실은 높은 관련성을 갖는 사망율과 본 치료법의 부적합성과 함께, 항-아테롬성동맥경화증 치료제에 대한 욕구를 나타낸다.

독사조신, 4-아미노-2-[4-(1,4-벤조디옥산-2-카르보닐)피페라진-1-일]-6,7-디메톡시퀴나졸린, 그의 제약상 허용되는 산 부가염 및 특히, 고혈압의 치료에 있어서 심장혈관계의 조절제로서의 용도가 미합중국 특허 제4,188,390호에 기재되어 있다.

아테롬성동맥경화 병변의 섬유형성을 억제함으로써 아테롬성동맥경화증의 발달을 저지시키기 위한 트리마조신, 2-히드록시-2-메틸프로필-4-(4-아미노-6,7,8-트리메톡시-2-퀴나졸리닐)-1-피페라진 카르복실레이트 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염의 용도가 미합중국 특허 제4,582,832호의 명세서 및 특허청구의 범위에 기재되어 있다.

트리마조신 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염은 물론, 프라조신, 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-2-푸라닐카르보닐)피페라진 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염이 출혈성 심장 쇠약 및 저혈성 심장질환에 유용한 항고혈압제로서 미합중국 특허 제4,130,647호에 기재되어 있다.

신장 쇠약 및 손상을 예방함에 있어서 많은 혈관 지연제중에서도 특히 프라조신의 용도가 미합중국 특허

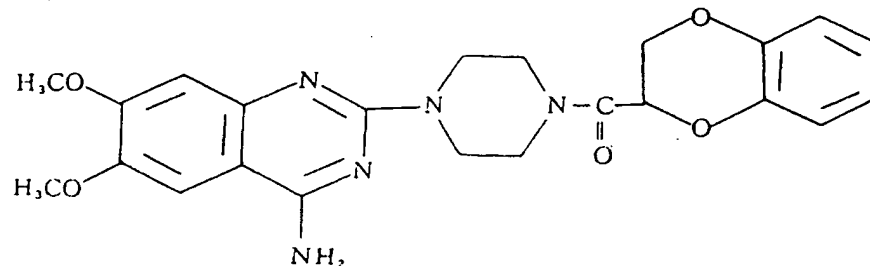
제4,361,564호에 기재되어 있다. 또한, 미합중국 특허 제4,532,135호에는 심장 쇠약의 위험 인자가 되는 혈장지질 농도의 감소를 통한 심장 쇠약의 예방에 있어서, 많은 혈관 지연제 중에서도 특히 트리마조신, 독사조신 및 프라조신의 용도가 기재되어 있다.

그러나 상기한 독사조신 및 그 염류의 용도, 트리마조신 및 프라조신의 항고혈압제 및 심장 쇠약 예방제로서의 용도 및 트리마조신의 항아테롬성동맥경화제로서의 용도에도 불구하고, 본 발명 이전에 아테롬성동맥경화증 발달 지연을 위한 독사조신 또는 그 염류의 용도 또는 이를 사용하려는 취지에 대한 보고나, 그의 역할에 대한 진가의 인정이나 또는 상기 목적을 성취함에 있어서 그의 제약상 허용되는 산 부가염의 용도에 대한 인정도 없었다.

본 발명인은 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 아테롬성동맥경화증에 걸린 포유동물에 투여했을 때, 상기 포유동물에서의 아테롬성동맥경화증의 더 이상의 발달을 저지시키는데 직접적인 치료 효과를 나타냄을 발견하였다. 더욱 구체적으로, 독사조신 또는 그의 상기한 염류중 어느 하나를 아테롬성동맥경화증 치료용으로 아테롬성동맥경화증에 걸린 포유동물에 투여하면, 대동맥의 아테롬성동맥경화 플라크 병변을 감소시키고, 섬유형성 병변 또는 플라크의 형성에 있어서 섬유형성 및 지질축적을 억제시킨다.

상기한, 미합중국에서 아테롬성동맥경화증의 높은 발생률은 통상적으로 고혈압의 심장 합병증으로서 간주되는 문제점인 출혈성 심장 질환 및(또는) 저혈성 심장 질환이 없는 정상 혈압의 개인에 대해서 일어난다. 이 개인에 대해서 독사조신 및 그의 상기한 산 부가염의 동맥 질환의 발달 저지에 있어서의 직접적인 치료효과는 약품의 임상적으로 적절한 농도에서 나타난다.

하기 화학 구조식을 갖는 독사조신 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염류는 미합중국 특허 제4,188,390호에 기재되어 있다.



독사조신의 속명은 유리 염기이나, 본 발명에서는 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 아세트산염, 락트산염, 시트르산염, 산 시트르산염, 타르타르산염, 중타르타르산염, 숙신산염, 말레산염, 글루콘산염, 메탄 황산염, 에탄 황산염, 벤젠술폰산염 및 P-톨루엔술폰산염과 같은 그의 제약상 허용되는 산 부가염류를 망라한다.

아테롬성동맥경화증을 치료함에 있어서, 독사조신은 구강 또는 경피 경로를 비롯한 비경구 경로를 통하여 투여할 수 있다. 그러나 일반적으로는 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 경구로 투여하는 것이 적합하다. 이들 화합물은 치료할 객체의 체중에 따라 필연적으로 변화가 있을 수는 있으나, 일반적으로는 1일에 약 1mg부터 최대 약 32mg의 투여량으로 투여하는 것이 가장 바람직하다. 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 염류로의 아테롬성동맥경화증 치료에 적합한 투여량은 처방 및(또는) 이와 같은 화합물을 투여하는 당 업계의 숙련자들에 의해 용이하게 정한다. 그러나, 1일에 약 0.02mg 내지 약 0.60mg/kg(체중)의 투여량, 적합하기로는 인체의 경우 1일에 약 0.15 내지 0.30mg/kg의 최대 경구 투여량으로 투여하면 효과적인 항고혈압 효과를 얻는다. 그럼에도 불구하고, 이점에 있어서, 치료 포유동물의 중 및 상기 의약품에 대한 개인의 반응 및 사기에 따라 선택된 약제의 특수 형태 및 투여를 행하는 간격에 따라 변화가 생길 수도 있다. 경우에 따라서는 상기한 범위의 최저치 이하의 투여량 수준으로 충분할 수 있고, 또 다른 경우에는 해롭거나 유해한 부작용을 일으키지 않는 보다 많은 투여량을 사용할 수 있는데, 단 이와 같이 보다 높은 투여량 수준은 먼저 1일에 걸쳐서 투여해야 할 투여량을 몇 개의 보다 적은 투여량으로 분할 투여한다.

경구 투여용으로는 전분, 적합하기로는 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산 및 특정 복합 규산염과 같은 각종 붕해제 및 폴리비닐피롤리돈, 슈크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘과 같은 부형제를 함유하는 정제를 사용할 수 있다. 추가로, 여기에 한정되는 것은 아니나 스테아르산 마그네슘, 라우릴 황산나트륨 및 활석과 같은 윤활제가 정제 제조용으로 유용하다. 연질 탄성 및 경질 충전 젤라틴 캡슐 중에 충전재로서 유사한 형태의 고상 조성물을 사용할 수도 있는데, 이와 관련하여 적합한 물질의 예로는 역시 이에 한정되는 것은 아니나 락토오스 또는 유당 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 수용 현탁액제 및(또는) 엘릭시르제를 경구 투여용으로 사용하고자 하는 경우에는, 필수 유효 성분을 각종 감미료 또는 풍미제, 착색제 또는 염료 및 필요에 따라서 유효제 및(또는) 현탁제와, 또한 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린과 같은 희석제 및 그의 각종 혼합물과 혼합할 수 있다.

독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염의 적합한 투여 형태는 경구 투여 형태이나, 비경구적으로 투여할 수도 있다.

비경구 투여용으로는 참기름 또는 낙화생유 또는 수용 프로필렌 글리콜 중에 용해시킨 이들 특수 화합물의 용액제 및 상기 열거한 대응하는 수용 산 부가염의 염균 수용액제를 사용할 수 있다. 이와 같은 수용액제는 필요에 따라서 적당히 완충시켜야 하며, 액체 희석제는 염수 또는 글루코오스를 충분히 사용하여 등장으로 만들어야 한다. 이들 특수 수용액제는 특히 정맥내, 근육내 및 피하주사용으로 적합하다. 이와 관련하여, 사용된 염균 수용액제는 당 업계 숙련자들에게 공지된 표준 기술에 의해 용이하게 얻는다. 예를 들면, 통상적으로 증류수를 액체 희석제로서 사용하고, 최종 제제물을 소멸 유리 여과기 또는 규조

토 또는 유약을 칠하지 않은 자가 여과기와 같은 적합한 세균 여과기를 통과시킨다. 이와 같은 형태의 여과기로서 적합한 것으로는 Berkefeld, Chamberland 및 Asbestos Disk-Metal Seitz 여과기가 포함되며, 여기에서 유액은 흡인 펌프를 사용하여 멸균 용기중에서 흡인시킨다. 물론, 최종 생성물을 멸균 조건하에서 얻기 위해서는 이들 주사용액제 제제의 전반에 걸쳐서 필요한 단계를 취해야 한다.

독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염류는 또한 경피적으로 투여할 수도 있다. 경피 투여용 특수 화합물의 투여 형태의 예로서는 용액제, 로션제, 연고제, 크림제, 겔제, 좌약, 속도를 제한하는 서방형 제제를 및 그의 장치가 포함될 수 있다. 이와 같은 투여 형태는 특수 화합물로 되고, 여기에 에탄올, 물, 침투 증강제 및 겔 형성제, 무기유, 유화제, 벤질 알코올 등과 같은 불활성 당체가 포함될 수 있다. 구체적인 경피 유출 증강 조성물은 본 발명의 양수인에게 양도된 미합중국 특허 출원 제925,641호에 기재되어 있는데, 이를 본 명세서에서 참고로 한다.

인체의 아테롬성동맥경화증에 대한 편리하고 정확한 모델을 동정하기 위한 노력으로, 각종 공정 및 식이를 토끼 및 기타 동물 종에 대해 시험하였다. 초기에는 토끼에게 콜레스테롤을 첨가한 식이를 공급하였는데, 그의 대동맥 및 기타 동맥의 지방 침윤이 나타났다. 이들 병변은 지방이 충전된 "포말" 세포로 구성되어 있었다. 이들은 제거된 섬유 플라크 보다는 오히려 인체의 동맥 중에서 발견된 양성 지방 조흔과 형태학적으로와 생화학적으로 모두 유사한 것으로 알려졌다[위슬러(Wissler) 등의 G.R.V.Born, Factors in Formation and Regression of the Atherosclerotic Plaque, 뉴욕 소재의 플레넘 출판사(Plenum Press), 제59-78페이지, 1972년 참조]. 크리체브스키(Kritchevsky)와 그의 공동 연구자들의 Atherosclerosis 제14권, 제53-67페이지(1971년)에서는 토끼의 높은 콜레스테롤 함량의 식이에 각종 식용유를 첨가한 결과, 낙화생유 8%와 콜레스테롤 2%를 함유하는 식이는 콜레스테롤만으로, 또는 다른 오일에 의한 것에 비해 보다 심하고 현저하게 상승된 콜라겐 함량의 대동맥 병변을 일으킴을 보고하였다. 이 섬유-지방 대동맥 아테롬성동맥경화증의 모델은 캐메조(Camejo)의 Advances in Lipid Research 제19권, 제1-53페이지(1982년)에서 요약한 바와 같이, 이제까지 많은 연구자들에 의해 사용되어 왔으며, 이를 본 명세서에서 기재한 독사조신의 연구에서 사용하였다. 인체에서의 유용성과의 이 공정의 보외법 및 상관 관계는 이 분야에서 연구자들에 의해 수용된다.

이 연구에서는 체중이 3 내지 3.5kg인 정상 할람의 뉴질랜드산 암컷 백색 토끼 40마리를 사용하여, 이를 1군당 8마리씩 5개의 군으로 무작위 분할했다. 이것은 크람쉬(Kramsch)등의 J. Clin. Invest. 제65호, 제967-981페이지(1980년)에 기재되어 있는 방법으로 행하였다. 본 연구는 약 7.5주간 계속하였으며, 이 기간중에는 각 군의 동물에게 식이를 제공하고, 다음과 같이 약품을 투여하였다. 정상 대조(NC) 토끼에게는 표준 펠릿화 실험실용 토끼 양식을 공급하였다. 모든 군 기타 모든 토끼들은 낙화생유 중의 콜레스테롤용액(1 : 4) 10중량%로 흡백 적신 표준 토끼 양식을 공급하였다(크리체브스키 등의 상기 문헌 참조). 선택된 약품을 증류수중에 용해시켜서 제조한 후, 여과에 의해 멸균시켰다. 정상 대조(NC) 토끼와 동맥경화유전적 대조(AC) 토끼에게 1일에 2회 멸균여과 증류수 1ml의 투여량으로 투여하였다. I 군에는 트리마조신 50mg/kg(b.i.d.)을 1일에 2회 투여하였고, II 군에는 독사조신 5mg/kg(b.i.d.)을 1일에 2회 투여하였으며, III 군에는 프라조신 2mg/kg(b.i.d.)을 1일에 2회 투여하였다. 대조군 및 I, II 및 III 군의 모든 투여단위는 복강내 주사를 통하여 투여하였다. 상기 규정식이법은 대조군과 처리군 중에서 일부 토끼가 연장된 복강내 투여로부터 복막염이 발달하기 시작한 것으로 추측되는 시기에서 약 7.5주간 계속하였다. 이어서 토끼를 치사시킨 후, 대동맥을 온전히 그대로 절제하여, 행군 후, 청량하였다. 대동맥의 외형을 조사하고, 사진을 찍은 후, 상기한 크람쉬 등의 문헌에 기재되어 있는 방법으로 추적하여 플라크와 관련된 표면적의 백분율을 측정하였다. 이어서 시료를 조직학적 및 효소학적 연구를 위해 떼어내어, 대동맥의 표준화 분절을 제조한 후, 대동맥의 동맥내막 매질을 제거해내어, 다음과 같은 성분들의 함량을 분석하였다. 건조 중량(동결건조 후), 콜라겐(조직 히드록실프롤린), 엘라스틴, 총 콜레스테롤(유리 형태 및 에스테르 형태), 칼슘 및 인.

대동맥 사진의 컴퓨터 상 분석에 의해 측정한 가시 플라크를 갖는 총 대동맥의 면적 백분율 및 대동맥 플라크 병발의 반주관적 점수 결과(점수 0에서 3)를 하기 표 1에서 AC 및 I 및 II 군 토끼에 대해 나타냈다.

[표 1]

대동맥 플라크 병발

| 처 리 군      | 상 분석<br>(병발 %) | 가시 점수 결과<br>(0 내지 3점수) |
|------------|----------------|------------------------|
| AC         | 20.6           | 1.7                    |
| I 군(트리마조신) | 20.8           | 2.7                    |
| II 군(독사조신) | 2.6            | 0.4                    |

상기 표 1의 데이터는 독사조신은 아테롬성동맥경화 플라크를 함유하는 대동맥의 병발을 상당히 감소시킴을 나타낸다. 이와는 대조적으로, 트리마조신을 사용하는 경우에는 이와 같은 감소 현상이 나타나지 않았다.

하기 표 2에 나타난 바와 같이, 대동맥 궁 분절 중 총 콜레스테롤 함량(지질축적)은 AC 토끼에 비해 트리마조신(I 군)에 의해서 증가되었고, 독사조신(II 군)에 의해서는 영향을 받지 않았다. 프라조신(III 군)은 총 분절 중 총 콜레스테롤 함량을 증가시켰으며, 복부 분절 중의 콜레스테롤 함량에 대해서는 거의 효과가 없었다. 그러나, 독사조신은 말단(총각 및 복부) 분절 중의 총 콜레스테롤 함량에 있어서 현저한 감소를 일으켰다.

[표 2]

단위 면적 당 선택된 대동맥 분절의 총 콜레스테롤 함량  
총 콜레스테롤(에스테르 및 유리 형태) ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

| 대동맥<br>분 절 | NC  | AC  | I 군<br>(트리마조신) | II군<br>(독사조신) | III군<br>(프라조신) |
|------------|-----|-----|----------------|---------------|----------------|
| 궁          | 200 | 400 | 540            | 420           | NR*            |
| 흉곽         | 100 | 180 | 150            | 110           | 270            |
| 복부         | 90  | 170 | 140            | 80            | 160            |

\* NR=보고되지 않음.

벽 두께의 척도가 되는, 하기 표 3에 나타난 단위 면적당 건조 중량은 동맥경화유전적 식이(AC)에 의해 증가되었다. 이와 같이 두꺼워지는 현상은 프라조신(III군)에 의해서가 아니라, 트리마조신(I군)과 독사조신(II군)에 의해 방지되었다. 대동맥 벽 두께의 증가는 단위 면적당 콜라겐의 증가에 의해 이루어졌다.

[표 3]

단위 면적 당 선택된 대동맥 분절의 중량  
건조 중량( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )

| 대동맥<br>분 절 | NC   | AC   | I 군<br>(트리마조신) | II군<br>(독사조신) | III군<br>(프라조신) |
|------------|------|------|----------------|---------------|----------------|
| 궁          | 10.9 | 13.6 | 11.6           | 11.9          | 14.6           |
| 흉곽         | 7.6  | 8.3  | 7.5            | 6.8           | 8.1            |
| 복부         | 8.3  | 8.7  | 7.5            | 7.1           | 7.8            |

대동맥 분절의 엘라스틴 함량은 어느 약품에 의해서도 거의 영향을 받지 않음을 알 수 있었다.

그리하여 섬유형성 지방 대동맥 플라크의 발달 중에 토끼에 독사조신을 투여한 결과 전체적으로 대동맥 아테롬성동맥경화 플라크 병발의 감소 및 말단 대동맥 분절 중 대동맥 콜레스테롤 함량의 감소(즉, 지질 축적의 감소)를 일으켰으며, 대동맥 궁 분절 중 콜레스테롤의 함량은 통계학적으로 중요한 정도로 증가되지 않았다. 이와는 대조적으로, 프라조신을 투여한 경우 복부 대동맥 분절 중 콜레스테롤의 함량은 있다하더라도 거의 약간의 감소만을 일으킨 한편, 흉곽 분절 중 총 콜레스테롤 함량의 증가를 일으켰다. 트리마조신은 대동맥의 아테롬성동맥경화 플라크 병발을 감소시키지 않고, 흉곽 및 복부 분절 중의 콜레스테롤 함량에 대해서는 있다하더라도 거의 약간의 효과만을 나타내었다. 독사조신은 시험된 각종 대동맥 분절의 건조 중량에 있어서 트리마조신과 비교할만한 효과를 나타내었으나, 프라조신 보다 현저하게 양호하였는데, 즉 대동맥 궁 분절의 건조 중량을 증가시키고, 흉곽 및 복부 분절의 건조 중량에 대해서는 거의 효과가 없거나 전혀 효과가 없었다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

아테롬성동맥경화 병변의 섬유형성 및 지질축적을 억제시키고 아테롬성동맥경화 병변을 감소시키는 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 주성분으로 하는 아테롬성동맥경화용제.

##### 청구항 2

제1항에 있어서, 복강내 주사제인 아테롬성동맥경화용제.